

CONSIDERAȚII DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ÎNTR-UN CAZ DE POLINEUROPATIE CRONICĂ PROGRESIVĂ LA O FEMEIE TÂNĂRĂ

O. Băjenaru, C. Tiu, I. Mândruță, F. Antochi

Spitalul Universitar de Urgență București, Clinica de Neurologie

INTRODUCERE

În activitatea clinică de zi de zi din serviciile și cabinetele de neurologie, una dintre problemele cele mai dificile de diagnostic o ridică pacienții adulți care se prezintă cu simptome sugestive pentru o polineuropatie cronică progresivă, senzitivo-motorie, la care nu există date anamnestiche sugestive pentru o neuropatie hereditară și la care nu se pot identifica cu certitudine factori cauzali cunoscuți (toxici, infecțioși, inflamatori, metabolici etc.).

În cele ce urmează vom prezenta un caz care ilustrează o astfel de situație, pentru a aduce în discuție problema diagnosticului și posibilităților terapeutice ale unor forme de neuropatii inflamatoare cronice.

Pacienta, în vârstă de 38 de ani, a fost internată în Clinica de Neurologie SUUB în ianuarie 2004, pentru parestezii în membrele inferioare și tulburări de mers.

Simptomatologia a debutat cu opt ani înaintea internării, când pacienta sesizează apariția unor parestezii la nivelul membrelor inferioare, cu evoluție ascendentă simetrică (ajungând la nivelul gambei stângi după aproximativ doi ani și la nivelul gambei drepte după trei ani) și care ulterior (în aproximativ trei ani) s-au extins la nivelul membrelor superioare, mai ales la nivelul antebrațului stâng.

La trei ani de la debut începe să prezinte dureri lancinante la nivel plantar, accentuate de ortostatismul prelungit și în timpul mersului. În același timp, remarcă dificultăți de mers atunci când purta încălțăminte cu toc înalt și imposibilitatea de a alerga.

Simptomatologia s-a agravat progresiv, astfel încât în ultimii doi ani pacienta se deplasează cu dificultate, are dificultăți de scris, cusut și constată că nu mai poate percepe pulsul pacienților (fiind de profesie medic). La acestea se adaugă tulburări trofice tegumentare (descuamări facile la nivelul mâinilor și gambelor, unghii friabile).

Examenul clinic la internare obiectivează:

- Deficit motor distal asimetric, (3/5 și 4/5) la nivelul membrelor inferioare, mai ales în teritoriul nervului sciatic popliteu extern stâng.
- Deficit motor distal asimetric și al membrelor superioare, în special în teritoriul nervului cubital stâng (3/5), dar și nervul cubital drept și median bilateral.
- Hipoestezie termoalgezie distală (distribuție în „ciorapi“ și „mănușă“).
- Hipoestezie mio-artro-kinetică la nivelul membrelor inferioare.
- Reflexe osteo-tendinoase abolite global.
- Fără alte semne neurologice patologice.

Aspectul clinic sugera o polineuropatie senzitivo-motorie, cronică, progresivă, fapt confirmat de examenul electromiografic ce a relevat următoarele aspecte:

- la examenul mușchilor tibial anterior, opozantul policelui, abductorul degetului V se evidențiază activitate spontană prezentă: potențiale de fibrilație și potențiale pozitive de denervare frecvente; la contracție maximală apare traseu intermediar, cu potențiale de unitate motorie polifazice, cu amplitudine maximă de 4mV (aspect neurogen).
- La examenul neurografic se obțin:
 - viteze de conducere motorie și senzitive diminuate (~ 20-25 m/s) la nivelul nervilor: median bilateral, cubital stâng, sciatic popliteu extern drept, și sciatic popliteu intern stâng.
 - viteze de conducere motorii și senzitive normale la nivelul nervilor: cubital drept, sciatic popliteu extern stâng, sciatic popliteu intern drept.
 - aspect de bloc de conducere la nivelul următorilor nervi: sciatic popliteu extern drept, median bilateral și cubital stâng.
 - latente distale crescute.

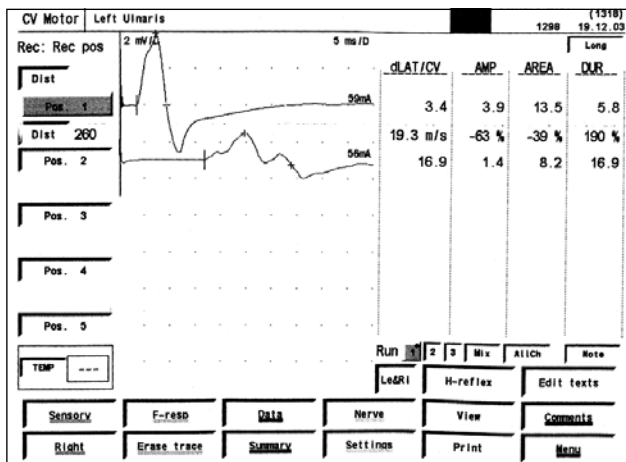


Figura 1

Aspect de bloc de conducere la nivelul nervului median drept

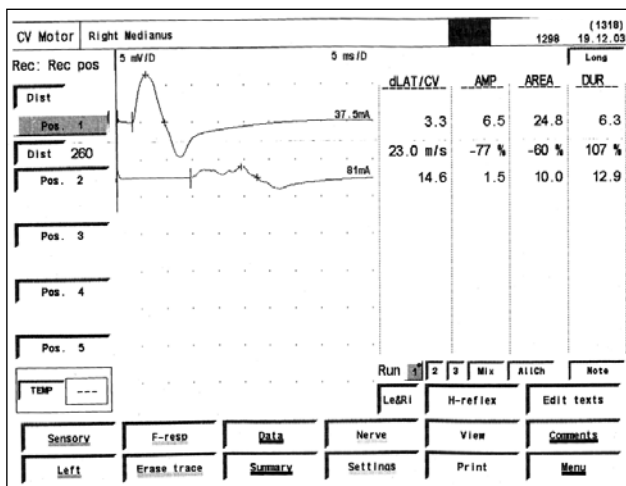


Figura 2

Aspect de bloc de conducere la nivelul nervului ulnar stâng

Aspectul electrofiziologic încadrează polineuropatia ca fiind senzitivo-motorie, multifocală, cu bloc de conducere. Pentru precizarea etiologiei s-au efectuat investigații complementare ce au inclus puncție lombară și determinări imunologice.

Examenul lichidului cefalo-rahidian a pus în evidență proteinorahie moderat crescută (100 mg/dL), prezența unei cantități crescute de IgG și celularitate normală.

Determinările imunologice au relevat prezența anticorpilor antiMAG și inconstant (pacienta efectuând determinări la mai multe laboratoare), a anticorpilor anticardiolipinici, precum și scăderea fracțiilor C3 și C4 ale complementului seric. Restul determinărilor biochimice și serologice vizând o posibilă etiologie carențială, metabolică sau infecțioasă a fost negativă.

Biopsia de nerv sural drept a evidențiat leziuni de demielinizare segmentală la 17% dintre fibrele mielinice, dar și fenomene de degenerare axonală manifestate prin prezența a 6% fibre cu ovoizi și bule precum și prin reducerea densității fibrelor mielinice; fragmentul biptic prezenta de asemenea și fenomene

de regenerare axonală accentuată. Fragmentul de mușchi gastrocnemian a arătat un aspect de leziuni musculare de mică intensitate de tip neurogen.

Pacienta a primit inițial corticoterapie, care nu a ameliorat simptomatologia, pacienta afirmând chiar o agravare a simptomatologiei motorii. În aceste condiții s-a luat decizia de administrare de imunoglobuline iv în asociere cu imunosupresie cu azatioprină 100 mg/zi inițial, ulterior 50 mg/zi. Evoluția a fost evident favorabilă cu ameliorarea netă a tulburării de sensibilitate și secundar a tulburărilor de mers.

DISCUȚII

Având în vedere particularitățile clinice, electrofiziologice și răspunsul terapeutic prezentate mai sus, diagnosticul pozitiv pe care îl susținem este acela de polineuropatie cronică demielinizantă dobândită (CIDP) în varianta sa cunoscută ca neuropatie multifocală demielinizantă senzitivă și motorie dobândită (MADSAM, terminologie corespunzătoare denumirii din limba engleză „multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy“). Acest diagnostic a fost confirmat clinic și patologic (pe biopsia de nerv sural) și la un centru neurologic de referință internațională în domeniul patologiei sistemului nervos periferic. Facem această mențiune deoarece rezultatul biopsiei de nerv a ridicat unor colegi suspiciunea de neuropatie ereditară, deși cel puțin lipsa antecedentelor familiale (corelată cu celelalte aspecte clinice și de laborator) pleda puternic împotriva unei astfel de suspiciuni.

Așa cum am menționat mai sus, experții în domeniu consideră astăzi că MADSAM este o variantă a CIDP, a cărei bază patogenică rămâne incomplet elucidată, deși toate modificările patologice și de laborator precum și răspunsul favorabil la diferite forme de imunoterapie, în cele mai multe cazuri, pledează pentru o patogenie inflamatoare mediată imun. Particularitățile clinice și de laborator sugestive pentru această entitate în cazul nostru au fost: evoluția lent progresivă cu debut insidios, afectarea multifocală a nervilor periferici senzitivi și motori cu prezența blocului de conducere, afectarea importantă și a nervilor de la membrele superioare, scăderea vitezelor de conducere atât motorie, dar și senzitivă în mai mult de 2 nervi, latente distale prelungite precum și proteinorahia moderat crescută (în jur de 100 mg/dl) împreună cu serologia negativă pentru sifilis, borelioza, HIV sau alți agenți infecțioși decelabili. O particularitate a cazului o constituie prezența (inconstantă însă la diferite laboratoare!) a anticorpilor anticardiolipinici și a anticorpilor anti-MAG, dar fără alte modificări clinice și serologice sugestive

pentru diagnosticul de lupus eritematos diseminat, de vasculită sistemică sau de gamapati monoclonală (în absența decelării unei componente M, în particular de tip IgM la imunelectroforeză).

O particularitate terapeutică în acest caz a fost lipsa inițială a răspunsului terapeutic la corticoterapie (la care s-a constatat chiar o ușoară agravare, cel puțin în plan subiectiv), dar o ameliorare clinică evidentă și rapidă la administrarea de imunoglobuline i.v. în doză mare (3 cure la interval de câte o lună, în doză de 2 g/kg corp la fiecare cură, repartizate în 0,4 g/kg corp pe zi timp de 5 zile) în asociere cu azatioprină. De altfel, o analiză Cochrane recentă (1) a studiilor terapeutice a arătat că, în pofida rezultatelor optimiste (efecte benefice în 60-70% din cazuri) ale mai multor studii (2), evidențele că terapia cu corticoizi produce ameliorări semnificative pe termen scurt în CIDP sunt slabe. În cazurile când se obține un răspuns terapeutic favorabil, corticoterapia trebuie continuată pe termen lung, dar cu asumarea riscurilor inerente acesteia, cu atât mai mult cu cât până în prezent nu sunt studii care să fi analizat raportul risc/beneficiu pe termen lung. În ceea ce privește dozele mari de imunoglobuline i.v., acestea și-au demonstrat eficacitatea în peste 60% dintre cazurile de CIDP în mai multe studii dintre care 4 randomizate (3, 4, 5, 6), placebo-controlate; o altă analiză Cochrane (7) a acestor studii a arătat că aceste efecte sunt semnificative și se mențin timp de câteva săptămâni, ceea ce impune repetarea periodică a curelor; în cazuri particulare însă, s-au sesizat și efecte terapeutice durabile, pe termen mai îndelungat (4). Cel mai mare impediment în realizarea acestui tip de imuno-

terapie îl reprezintă *costurile directe* foarte ridicate, dar la pacienții care nu au un răspuns favorabil la nici un alt tip de tratament „mai ieftin“, sistemul de asistență medicală și de asigurări de sănătate trebuie să-și asume aceste cheltuieli deoarece în astfel de situații este vorba de afecțiuni invalidante la persoane cel mai adesea aflate în plină activitate profesională, socială și familială, la care deocamdată nu există altă alternativă terapeutică [plasmafereza repetată la anumite intervale de timp, deși uneori mai accesibilă, care este și ea o măsură terapeutică costisitoare, poate fi uneori eficientă, dar mai rar decât imunoglobulinele i.v. în această afecțiune, spre deosebire de poliradiculoneuropatiile acute inflamatoare; în plus (8) presupune și riscuri medicale mai mari].

În concluzie putem afirma că prezentarea acestui caz susține opinia experților în domeniu (9) conform căreia pacienții cu o neuropatie periferică sporadică, cronic progresivă, cu serologie negativă sau modificată nesemnificativ, fără evidențe de boală metabolică pot avea o neuropatie inflamatorie și o patologie pozitivă la biopsia de nerv sural în 80% din cazuri; o biopsie negativă, în condițiile clinice de mai sus și ale unui examen electrofiziologic care susține un astfel de diagnostic, nu exclude o patologie inflamatoare, ceea ce impune utilizarea unei imunoterapii. Dacă la tratamentul cu doze mari de corticoizi sau cu imunosupresive în doze adecvate (și tolerate de pacient) nu se obține un răspuns inițial favorabil, se impune, ca singura modalitate eficientă de tratament demonstrată până în prezent, administrarea de imunoglobuline umane i.v. în doze mari și cure repetate.

BIBLIOGRAFIE

1. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF et al – Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol*, 1982; 11:136-141.
2. Mehndiratta MM, Hughes RAC – Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
3. Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Jennekens FG, Busch HF – Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993; 56:36-39.
4. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE – Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain*, 1996; 119:1067-1077.
5. Thompson N, Choudhary P, Hughes RAC, Quinlivan RM – A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol*, 1996; 243:280-285.
6. Mendell JR, Barohn S, Freimer ML, Kissel JT et al – Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*, 2001; 56:445-449.
7. Van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M – Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
8. Choudhary PP, Hughes RA – Long term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *Q J Med*, 1995; 88:493-502.
9. Toyka KV, Sommer C – Inflammatory Peripheral Neuropathies. *ENS Teaching Courses*, Istanbul 2003, Update Software.